

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 18 JUIN 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Reservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 © W / 030103

REMISE DES PIÈCES

DATE 69 INPI LYON

LIEU

0305544

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

7 MAI 2003

Vos références pour ce dossier
(facultatif) SMARTBAR

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

bioMérieux
Département de la Propriété Industrielle

Chemin de l'Orme
69280 MARCY L'ETOILE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Module de réaction pour l'analyse biologique

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

bioMérieux

Prénoms

Forme juridique

S.A.

N° SIREN

16 73 62 03 99

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

Chemin de l'Orme

Code postal et ville

16 92 80 MARCY L'ETOILE

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

04.78.87.53.28

N° de télécopie (facultatif) 04.78.87.21.16

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»


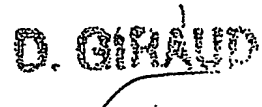
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

7 MAI 2008 Réservé à l'INPI
REMISE DES PIÈCES
DATE 69 INPI LYON
LIEU
0305544
N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (facultatif)	
Nom	DENJEAN
Prénom	Frédérique
Cabinet ou Société	bioMérieux
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	PG 10870
Adresse	Rue
	Code postal et ville
	Pays
N° de téléphone (facultatif)	Chemin de l'Orme
N° de télécopie (facultatif)	16 9 12 18 10 MARCY L'ETOILE
Adresse électronique (facultatif)	FRANCE
N° de téléphone (facultatif) 04.78.87.75.70	
N° de télécopie (facultatif) 04.78.87.21.16	
Adresse électronique (facultatif) frederique.denjean@eu.biomerieux.com	
7 INVENTEUR(S)	
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE	
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)	Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS	
<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint	<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe	<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	
F. DENJEAN 	
VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
D. GIRAUD 	

La présente invention concerne les appareils automatisés pour réaliser des tests immunologiques. L'invention concerne particulièrement un moyen de contrôle de ces tests.

5 Il existe sur le marché de nombreux appareils de diagnostic automatisés qui permettent notamment, par des dosages immunologiques, comme un test ELISA, la mise en évidence de nombreuses maladies. Ces automates d'analyse immunologique mettent généralement en œuvre des étapes successives d'injection / aspiration automatisées permettant le développement d'un test sandwich de type ELISA
10 (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Ainsi, à titre indicatif, la première étape peut consister à coater sur les paroi d'un support solide des anticorps de reconnaissance, spécifiques d'un antigène cible donné, que l'on souhaite mettre en évidence dans un échantillon biologique d'un patient. La deuxième étape consiste ensuite à mettre en contact l'échantillon biologique susceptible de contenir l'antigène
15 cible avec les anticorps de reconnaissance. Les antigènes cibles fixés sur les anticorps de reconnaissance sont ensuite mis en contact avec des anticorps de détection, marqués, qui permet de révéler la présence du sandwich anticorps de reconnaissance – antigène cible – anticorps de détection. De tels tests sont très bien connus de l'homme du métier.

20 Comme exemple d'appareil automatisé pour des dosages immunologiques, on peut citer notamment, l'appareil VIDAS® qui est un automate multiparamétrique pour les immunoanalyses. Cet appareil est composé d'un module analytique qui prend en charge automatiquement toutes les étapes de l'analyse jusqu'à l'édition complète des résultats. Le principe du test VIDAS® est basé principalement sur l'utilisation
25 d'un cône et d'une barrette de réaction :

- le cône est la phase solide de la réaction, et comprend les anticorps de reconnaissance coatés sur sa paroi. Il est à usage unique et fait office d'aiguille de prélèvement. Il est soumis durant le test à des étapes d'injection / aspiration afin de mettre successivement en contact les
30 multiples réactifs du test.

- la barrette de réaction contient tous les réactifs prêts à l'emploi, repartis dans les différents puits de la barrette, et notamment les anticorps de détection. Un puit permet également le dépôt de l'échantillon que l'on souhaite analyser.

5 A chaque étape de l'immunoanalyse, le cône aspire et refoule plusieurs fois le réactif contenus dans les différents puits de la barrette jusqu'à l'étape finale de l'analyse. Le dernier puit de la barrette est la cuve de lecture où l'intensité finale de la réaction est mesurée en fluorescence.

D'une manière générale, ces appareils automatisés nécessitent un contrôle de
10 bon fonctionnement qui doit être régulièrement effectué, afin d'éviter tout risque de faux positifs, mais aussi de faux négatifs, c'est à dire indiquer au patient qu'il n'est pas malade alors qu'il l'est. De tels faux négatifs peuvent être observés notamment lorsque l'injection des différents réactifs n'a pas lieu, ou que le volume de réactif n'est pas le bon volume. Outre une maintenance effectuée régulièrement, qui permet
15 d'éviter de tels faux négatifs, ce contrôle peut se faire par la pesée des barrettes de réaction unitaires, avant et après le test, mais cela induit un protocole lourd pour l'utilisateur. Le contrôle peut être également réalisé par des capteurs de pression, disposés au sein de l'automate, afin de détecter si l'échantillon, ou le réactif a bien été injecté. Ceci augmente toutefois le coût de fabrication des automates.

20 ~~La présente invention se propose de résoudre l'ensemble des inconvénients de l'état de la technique en améliorant les systèmes de contrôle actuels et en présentant un système de contrôle très simple et rapide, permettant une interprétation visuelle des résultats, de faible coût, sans nécessiter un étalonnage total de l'automate de dosage biologique.~~

25 Avant d'aller plus avant, il est donné quelques définitions afin de faciliter la compréhension de l'exposé de l'invention.

Par module de réaction, on entend tout dispositif dans lequel peut être réalisé une réaction biologique. A titre indicatif, ce module de réaction peut être une barrette de réaction telle qu'utilisée dans les automates Vidas®, mais peut être également une
30 microplaque de 96 puits, ou tout autre contenant utilisé par l'homme du métier pour réaliser des tests immunologiques.

Par liquide biologique, on entend tout liquide dans lequel on souhaite mettre en évidence la présence d'un antigène (ou d'un anticorps) donné. Ce liquide peut être ainsi un échantillon clinique de sang, d'urine, de salive, de plasma... Ce liquide peut être également un échantillon alimentaire d'eau, de boissons, dans lequel on souhaite

déterminer la présence d'un organisme (bactéries, parasites, virus...).
Par réactif, on entend toute solution chimique nécessaire au développement d'un test immunologique. Une telle solution peut comprendre notamment les anticorps de reconnaissance, les anticorps de détection, mais aussi les solutions de lavage ...

Par réaction biologique, on entend toute réaction susceptible de mettre en évidence la présence d'un antigène (ou d'un anticorps) donné. Préférentiellement, cette réaction biologique est une réaction de reconnaissance antigène – anticorps.

Par moyen de contrôle, on entend un moyen permettant de mettre en évidence la présence de faux négatifs ou de faux positifs dans un test. Ce moyen de contrôle peut être notamment en papier absorbant, comprenant un colorant déshydraté susceptible de diffuser et de créer un signal colorimétrique lorsqu'il est en présence d'un liquide biologique et/ou d'un réactif. Ce moyen de contrôle peut permettre un contrôle quantitatif du volume nécessaire de liquide biologique et/ou de réactif lors du test immunologique, et/ou un contrôle qualitatif.

A cet effet, la présente invention concerne un module de réaction pour l'analyse biologique comprenant l'injection de liquide biologique et/ou de réactif permettant une réaction biologique déterminée comprenant au moins un moyen de contrôle de la quantité de liquide biologique et/ou de réactif injecté caractérisée en ce que le moyen de contrôle est une bandelette colorimétrique calibrée. Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, le module comprend une échelle graduée le long de la bandelette pour une détermination visuelle du volume. Cette bandelette colorimétrique calibrée permet ainsi un contrôle quantitatif de l'analyse biologique, par la vérification du volume injectée de liquide biologique et/ou de réactif lors de chaque étape de l'analyse biologique.

L'invention concerne également un module caractérisée en ce que le moyen de contrôle est une pastille colorimétrique. Dans ce cas, la pastille colorimétrique

permet un contrôle qualitatif de l'analyse biologique, par la vérification de l'injection de liquide biologique et/ou de réactif lors de chaque étape de l'analyse biologique.

Les figures ci-jointes sont données à titre d'exemple explicatif et n'ont aucun caractère limitatif. Elles permettront de mieux comprendre l'invention.

La figure 1 représente un premier mode de réalisation de l'invention. La figure 1a représente une vue de côté d'un module de réaction, qui est une barrette de réaction (1) comprenant un moyen de contrôle (2) selon l'invention. Ce moyen de contrôle est une bandelette en papier absorbant, comprenant une échelle volumétrique calibrée (4). L'injection de liquide biologique et/ou de réactif s'effectue par un orifice (3), et le liquide diffuse le long de l'échelle volumétrique. Préférentiellement, l'échelle volumétrique calibrée (4) est intégrée dans la barrette afin que l'utilisateur ne soit pas en contact direct avec le liquide biologique et/ou le réactif qui est absorbé par le moyen de contrôle (2). Ceci est important notamment lorsque le liquide biologique est susceptible d'être contaminé. Cette barrette comprend 8 puits (5) de réaction. La figure 1b représente une vue de dessus d'une barrette de réaction (1) comprenant le moyen de contrôle tel que défini ci dessus.

La figure 2 représente d'une manière plus détaillée le moyen de contrôle (2) présenté dans la figure 1. On distingue alors successivement différentes couches qui se superpose sur la barrette de réaction (1) comprenant les puits (5). Une première couche absorbante (7) est déposée sur la barrette (1). Cette première couche comprend un colorant séché. Au dessus est placée une deuxième couche (8) en papier absorbant mais ne comprenant pas de colorant. Cette première et deuxième couche permettent d'obtenir un moyen de contrôle simple et peu coûteux : lorsqu'un liquide est en contact avec la deuxième couche (8), il diffuse à travers jusqu'à la première couche (7) en rehydratant le colorant qui diffuse à son tour au sein de la deuxième couche (8). Lorsque la deuxième couche (8) est colorée, cela signifie pour l'utilisateur qu'une injection de liquide a eu lieu. Enfin une dernière couche qui est un moyen de protection (9) tel qu'un film en matière plastique permet d'isoler le moyen de contrôle (2). On distingue alors un orifice (3) pour le dépôt de liquide, et une fenêtre de lecture (6).

La figure 3 représente différentes étapes successives réalisées lors d'un test immunologique. La figure 3a représente la première étape d'un test immunologique tel qu'un test Vidas® dans laquelle un cône de réaction (10) aspire dans le premier puit de la barrette un volume déterminé de liquide biologique. Ce cône de réaction (10) comprend sur sa paroi des anticorps de reconnaissance, qui forme avec les antigènes cibles du liquide biologique un complexe antigène – anticorps. La figure 3b représente la deuxième étape du test qui consiste à aspirer et refouler un réactif, tel que notamment un liquide de lavage contenu dans un deuxième puit, afin de supprimer les antigènes cibles qui se seraient mal fixés sur les anticorps de reconnaissance. Pour cela, le cône (10) passe automatiquement du premier puit de la barrette jusqu'au deuxième puit. L'ensemble du test se poursuit par des étapes successives d'aspiration / injection par le cône en contact avec les différents réactifs des différents puits. Ces étapes sont bien connues de l'homme du métier. A la fin du test, et tel que représentée figure 3c, une étape de contrôle est réalisée afin de déterminer si les étapes d'aspiration / injection ont été réalisées correctement. Pour cela, l'automate prélève par le cône (10) un volume déterminé de liquide (qui peut être un liquide biologique, un réactif, ou une simple solution aqueuse) dans le dernier puit de la barrette de réaction, et dépose ce volume sur le moyen de contrôle (2). Le liquide diffuse alors au sein de la deuxième couche tel que présenté dans la figure 2 jusqu'à atteindre la première couche comprenant un colorant. Ce colorant réhydraté diffuse alors jusqu'à atteindre la surface de la deuxième couche de colorant. Lorsque l'injection de liquide a lieu, l'utilisateur peut visualiser alors aisément la coloration qui diffuse le long de l'échelle volumétrique calibré, la diffusion étant proportionnelle au volume injecté. Cela permet ainsi un contrôle quantitatif aisé du test réalisé précédemment.

La figure 4 présente un autre moyen de contrôle selon l'invention. Le moyen de contrôle est alors une pastille colorimétrique, permettant un contrôle qualitatif des étapes d'aspiration / injection effectués lors du test.

REFERENCES

1. barrette de réaction
 - 5 2. moyen de contrôle
 3. orifice pour le dépôt de liquide
 4. échelle volumétrique graduée
 5. puits de réaction
 6. fenêtre de lecture
 - 10 7. première couche absorbante comprenant un colorant
 8. deuxième couche absorbante
 9. moyen de protection
 10. cône de réaction
-

REVENDICATIONS

- 5 1. Module de réaction pour l'analyse biologique comprenant l'injection de liquide biologique et/ou de réactif permettant une réaction biologique déterminée comprenant au moins un moyen de contrôle de la quantité de liquide biologique et/ou de réactif injecté caractérisée en ce que le moyen de contrôle est une bandelette colorimétrique calibrée.
- 10 2. Module selon la revendication 2 caractérisé en ce qu'il comprend une échelle graduée le long de la bandelette pour une détermination visuelle du volume.
3. Module selon la revendication 1 caractérisée en ce que le moyen de contrôle est une pastille colorimétrique.

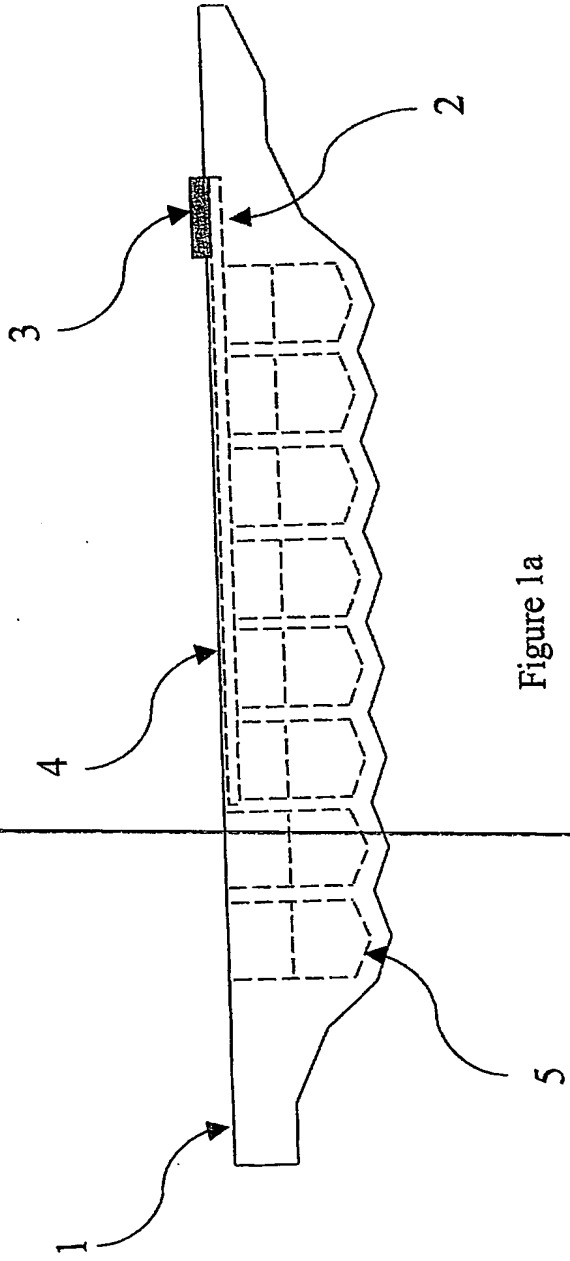


Figure 1a

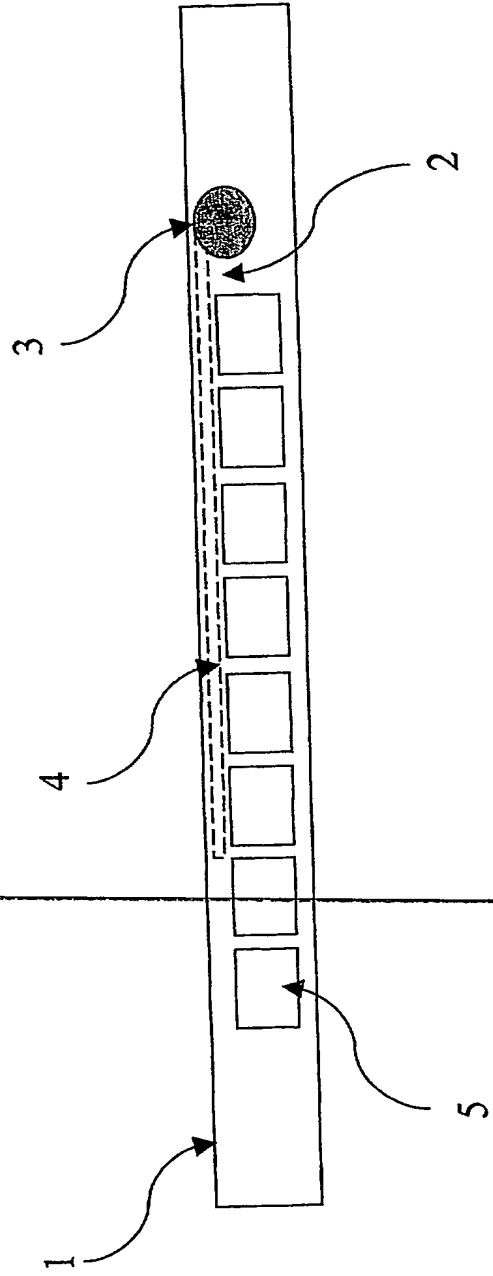
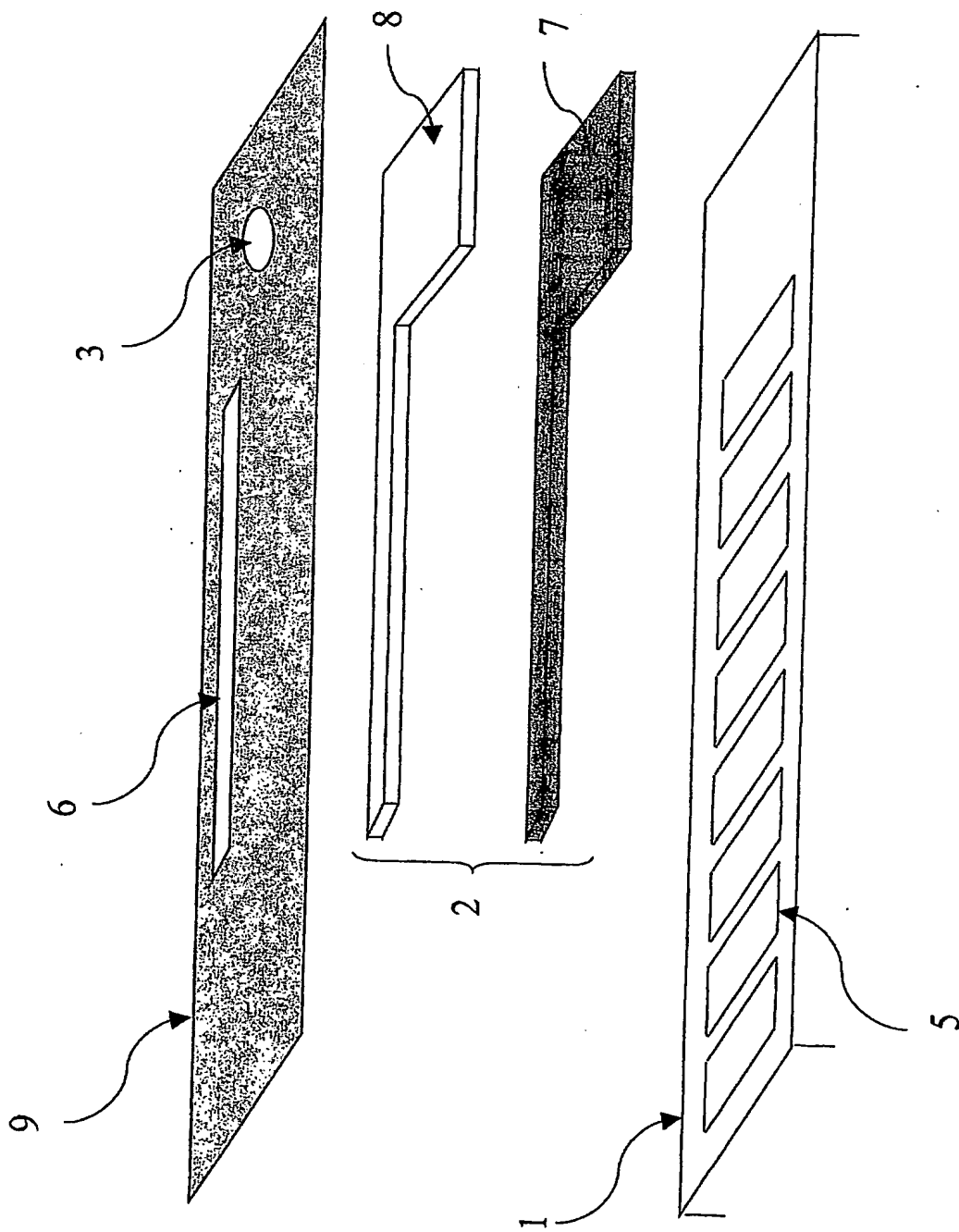


Figure 1b



2/4

Figure 2

3/4

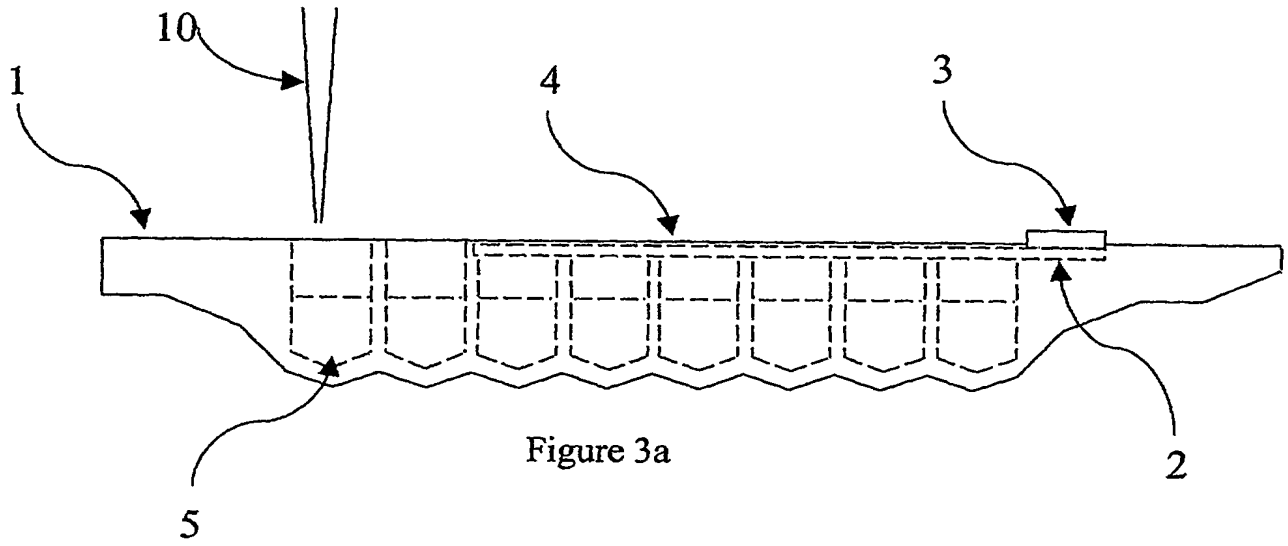


Figure 3a

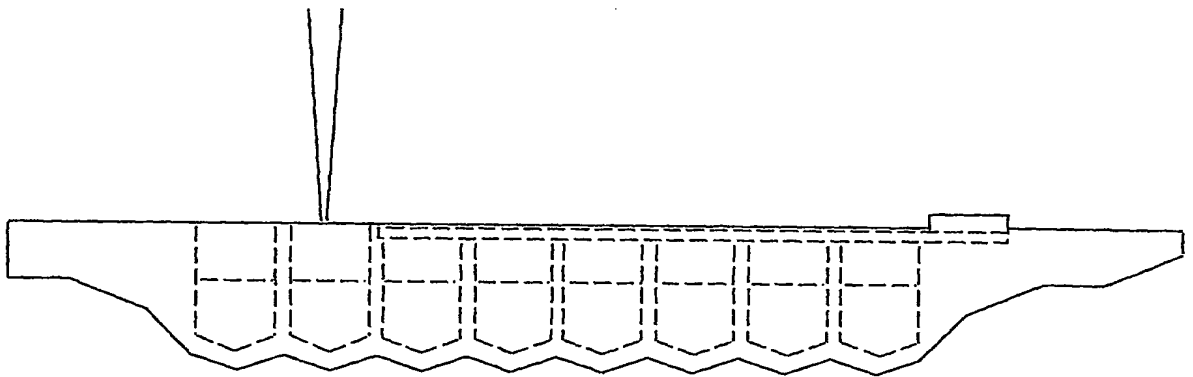


Figure 3b

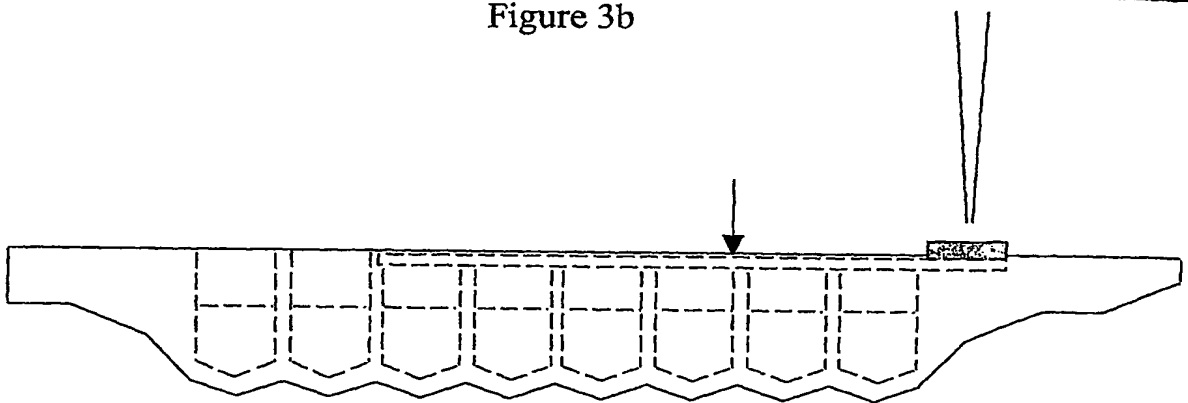
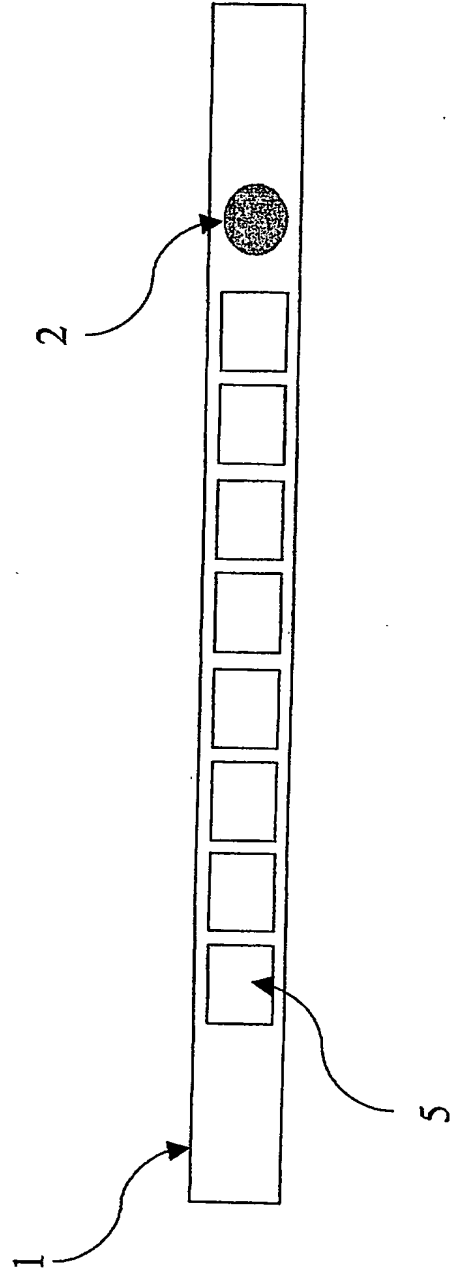
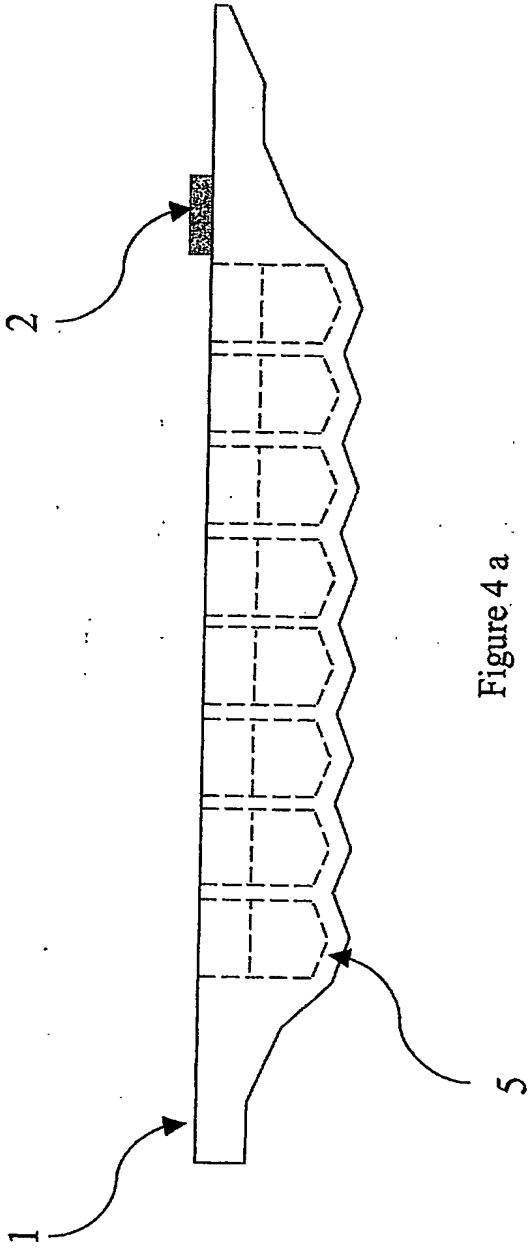


Figure 3c





26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

► N° Indigo 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1../1..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)

SMARTBAR

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

0305566

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Module de réaction pour l'analyse biologique

LE(S) DEMANDEUR(S) :

bioMérieux SA

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom

COLIN

Prénoms

Bruno

Adresse

Rue

23 chemin des Garennes

Code postal et ville

16191218101 MARCY L'ETOILE

Société d'appartenance (facultatif)

2 Nom

PAULHET

Prénoms

Frédéric

Adresse

Rue

36 avenue de Lattre de Tassigny

Code postal et ville

16191510101 BRON

Société d'appartenance (facultatif)

3 Nom

Prénoms

Adresse

Rue

Code postal et ville

Société d'appartenance (facultatif)

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

Le 6 mai 2003

Frédérique DENJEAN

Ingénieur Brevets

PCT/FR2004/050181



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.